

# Ebola vaktsiin on saanud kättesaadavaks rekordkiirusel

Rein Sikut<sup>1</sup>

Eesti Arst 2016;  
95(5):294–298

Saabunud toimetusse:  
15.12.2015  
Avaldamiseks vastu võetud:  
11.04.2016  
Avaldatud internetis:  
27.05.2016

<sup>1</sup> GlaxoSmithKline Eesti OÜ

Kirjavahetajaautor:  
Rein Sikut  
[rein.r.sikut@gsk.com](mailto:rein.r.sikut@gsk.com)

Võtmesõnad:  
Ebola-vaktsiinid, kliinilised  
uuringud, vektorvaktsiinid

Veel aasta tagasi oli Lääne-Aafrikas puhkenud Ebola-epideemia laienemas, nakatunute arv kahekordistus iga kuu ja keegi ei teadnud täpselt, kuhu need näitajad välja võivad jõuda. Epideemia algas juba 2013. aasta lõpul, kuid riigid, kus see algas, viivitasid raporteerimisega kuni 2014. aasta märtsini. Alles 2014. aasta augustis kuulutas Maailma Terviseorganisatsioon välja hädaolukorra ja septembris jõudis kohale suurem rahvusvaheline abi. Veel eelmisel aastal ei olnud ühtegi tõhusat vaktsiini Ebola viiruse vastu ega viirusevastast ravi Ebola viirushaiguse tarvis. Olukord on aga nüüd diametraalselt muutunud. Epideemia on raugenud, Sierra Leone ja Libeeria on juba kuulutatud Ebola viirushaiguse vabaks, Guineas tervenes viimane Ebola-haige novembris 2015 ja aasta lõpul kuulutati ka Guinea Ebola viirushaiguse vabaks. Võrreldes aastataguse olukorraga on Ebola-vastases võitluses nüüd kasutada üks oluline uus vahend: efektiivne vaktsiin. Mitte ühtegi vaktsiini pole varem suudetud nii kiiresti kättesaadavaks teha. Kõikide uute Ebola-juhtumite edaspidisel avastamisel neis riikides rakendatakse kontaktsete isikute kohest vaktsineerimist: märtsis 2016 vaktsineeriti Guineas sel põhjusel üle 1000 inimese.

## MIKS ALLES NÜÜD ALUSTATI EBOLA-VAKTSIINIDE SIHIKINDLAT ARENDAMIST?

Ebola viiruse olemusest ja epidemioloogias on andnud hea eestikeelse ülevaate dr Kuulo Kutsar (1). Käesolevas artiklis on aga lähemalt vaadeldud, kuidas Ebola-vaktsiinid valmisid, kuidas nende efektiivsust uuritakse ja miks need pole veel ametlikult registreeritud.

Võib öelda, et Ebola-vaktsiinid valmisid rekordilise kiirusega, sest alles oktoobris 2014 alustati I faasi kliinilisi uuringuid inimestel, kuid juba praegu annavad need vaktsiinid jätkuvate III faasi uuringute käigus oma panuse haiguse leviku piiramisel. Siinkohal on põhjust küsida, miks siis ei tegeletud nendega juba varem, kuna Ebola viirushaiguse puhanguid maailmas on olnud alates 1976. aastast kokku 23 korral. Tõepoolest, Ebola-vaktsiinidega tegeleti siiski juba varem: esimest eksperimentaalset Ebola-vaktsiini katsetati 1980. aastal merisigadel ning see kujutas endast inaktiveeritud viirust (2).

Ka need kaks vaktsiini, millest allpool lähemalt juttu tuleb, loodi esialgu juba varem, üks neist rohkem kui 12 aastat tagasi (3). rVSV-ZEBOV (*Recombinant Vesicular*

*Stomatitis Virus-Zaire Ebola virus*) vaktsiin pärineb Kanada Terviseagentuuri mikrobioloogialaboritest, kust see litsentseeriti edasiseks kasutamiseks suurele ravimifirmale Merck. Vaktsiin rChAd3-ZEBOV (*Recombinant Chimpanzee Adenovirus Serotype 3 - Zaire Ebola virus*) aga töötati välja Šveitsi-Itaalia firmas Okairos, mille omandas ravimifirma GlaxoSmithKline (GSK) (4).

Põhjused, miks nendega varem tõsiselt ei tegeletud, peaks olema arusaadavad: vaktsiinide väljatöötamine on kallis, kõige kulukam etapp sealjuures on inimuuringute korraldamine. Kes aga peaks olema huvitatud nende kulutuste tegemisest, kui valmiva toodangu tarbeks turg peaaegu puudub? Kõikide varasemate puhangute korral tabas haigus kuni paarisada inimest Aafrika vaestes maapiirkondades. Alles 2014. aastal jõudis Ebola viirus Aafrika linnadesse, tõstes nakatunute koguarvu Guineas, Libeerias ja Sierra Leones üle 28 000 (vt tabel 1). Muudesse Aafrika riikidesse levis nakkust väga vähe (Nigeerias 20) ja väljapoole Aafrikat jõudsid üksikjuhtumid (USA, Suurbritannia, Itaalia, Hispaania). See ongi peamine põhjus, miks need vaktsiinid jäid kiratsema laboritesse, kus neid esialgu

uuriti. Pole mõtet süüdistada vaktsiine tootvaid ettevõtteid, et need ei investeerinud sadu miljoneid vaktsiini arendamisse, mille vajadus seni oli olnud väga väike ja täiesti prognoosimatu.

Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) andmetel on praegu arendamisjärgus vähemalt 15 vaktsiinikandidaati, neist neli on vähemalt osaliseltki läbinud vajalikud uuringud inimestel, kaks ülalpool nimetatut on arendusega teistest selgelt ees (5). Lisaks on eri prekliinilises arendusjärgus maailma erinevates laborites suur hulk teisigi vaktsiinikandidaate (6).

## EBOLA-VAKTSIINIDE KOOSTIS

Mida kujutavad endast need kaks kõige potentsiaalsemat Ebola-vaktsiini kandidaati rVSV-ZEBOV ja rChAd3-ZEBOV? Mõlemad on vektorvaktsiinid, kus on kasutatud inimesele mittepatoogeenseid loomaviiruseid: vesikulaarse stomatiidi viirust (VSV) ja šimpansi adenoviiruse 3. serotüüpi (ChAd3). Mõlemas vektoris on teatud geenid viirusvektorst eemaldatud ja asendatud Ebola viiruse pinnaantigeeni (GP) määrava geeniga. Rekombinantne vektorvaktsiin toimib seega justkui Trooja hobune, mis aitab rakkudesse märkamatu toimetada valitud geene patogeensest viirusest. VSV vektor on inimese rakkudes replikatsioonivõimeline, ChAd3 vektor aga mitte. Vektorvaktsiini sisenemisel rakku toodetakse viirusvektoris olevate geenide põhjal viiruse valkantigeene, muu hulgas ka Ebola viiruse pinnaantigeeni (või mis iganes muud

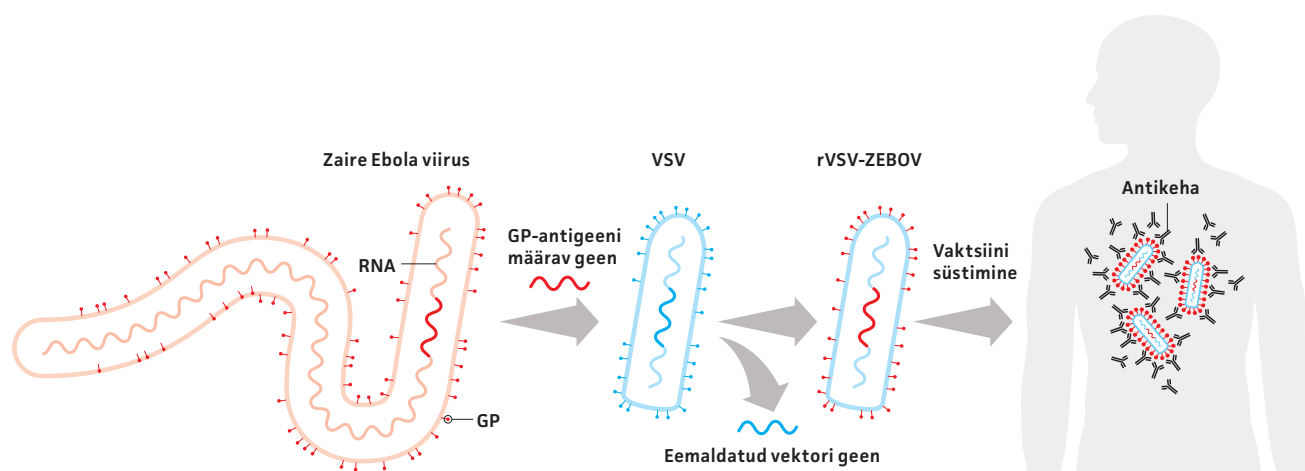
**Tabel 1.** Mõned näite Ebola viirushaiguse varasematest puhangutest maailmas (viidete 1 ja 7 põhjal)

Aasta (riik)	Nakatunud	Surnud
1976 (Kongo DV)	318	280
1976 (Sudaan)	284	151
1994 (Gabon)	52	31
1995 (Kongo DV)	315	250
1996 (Gabon)	37	21
2000 (Uganda)	425	224
2001 (Gabon)	65	53
2003 (Kongo Vabariik)	57	43
2007 (Kongo DV)	264	187
2007 (Uganda)	149	37
2012 (Kongo DV)	35	13
2014–2015 (Guinea, Libeeria, Sierra Leone) <sup>1</sup>	28 639	11 316

<sup>1</sup> WHO andmed 31.01.2016. a seisuga

antigeeni, millele vastav geen vektorisse on sisestatud). Inimese immuunsüsteem reageerib sellele spetsiifiliste antikehade ja tsütotoksiliste T-lümfotsüütide tootmisega (vt joonis 1).

Neid vektoreid on vaktsiiniuuringutes kasutatud ka varem, näiteks HIV, tuberkuloosi ja muude komplitseeritud vaktsiinide arenduses, kus klassikalised vaktsinoloogia-võtted pole tulemusi andnud. Ühtegi litsentseeritud vaktsiini ei ole aga nende baasil seni veel valminud. Aga miks kasutatakse just loomadelt pärinevaid viirusvektoreid, kui on olemas ka näiteks inimese adenoviirus, mida samuti on varasemates vaktsiiniuuringutes kasutatud? Põhjus on selles, et näiteks inimese adenoviiruse vastu on suurel



**Joonis 1.** Ebola viiruse vastaste vektorvaktsiinide põhimõtteline skeem (kohandatud viite nr 11 järgi). Viirusvektorist (VSV või ChAd3) eemaldatakse teatud geenid ja asendatakse Ebola viiruse pinnaantigeeni (GP) kodeeriva järjestusega. Saadud rekombinantne vektor hakkab inimese rakkudes tootma Ebola viiruse pinnaantigeeni, mille vastu tekivad adaptiivne immuunvastus (spetsiifilised antikehad ja CD8+ T-lümfotsüüdid) annab kaitse Ebola viirusnakkuse vastu.

osal inimestel eelneva kokkupuute tõttu tekkinud verre antikehad: kuni 80% inimestest on selle suhtes seropositiivsed (8). See aga takistab vektori sisenemist rakkudesse ja vektori genoomi viidud Ebola viiruse (või muu patogeeni) geen ei saa n-ö tööle hakata. Siinkohal tuleb mõista, et viirusvektoril põhinevas vaktsiinis on antigeen esitletud mitte valmis kujul antigeense materjalina, vaid nukleiinhappe (DNA või RNA) kujul, mis alles tuleb valkantigeeniks konverteerida raku valgusünteesi masinavärgi poolt. Loomaviiruste kasutamine vaktsiini vektoritena ongi seetõttu vajalik, et nende vastu pole inimestel antikehi tekkinud.

## KÄIMASOLEVAD KLIINILISED UURINGUD AAFRIKAS. MILLISED ON TAKISTUSED?

Aafrika riikides on praegu käimas vähemalt 5 suuremat kliinilist uuringut, kuhu on kaasatud kokku üle 40 000 inimese (vt tabel 2). Uuringuid korraldab suur rahvusvaheline konsortsium, kuhu on kaasatud WHO, MSF (pr *Médecins Sans Frontières*, Piirideta Arstid), Kanada ja Norra valitsus ning ülikoolid Suurbritanniast, Šveitsist ja USAst. Vastavaid vaktsiine tootvad firmad (GSK ja Merck) on suurendanud tootmisvõimsust, et tagada vajaliku koguse vaktsiinidooside olemasolu. Kuna aga uusi Ebola-juhtumeid peaaegu enam ei ole (viimased üksikud teadaolevad juhtumid pärinevad Guineast 16. oktoobrist, Libeerias 22. novembrist, Sierra Leonest 2016. a jaanuarist ja Guineast 2016. a märtsist), on mitmetesse uuringutesse uute inimeste kaasamine lõpetatud. Näiteks alustati 2015. a veebruaris suurt uuringut, kuhu oli eesmärk kaasata 27 000 uuritavat üldrahvastikust Libeerias.

Uuringusse planeeriti 3 haru, neist 9000 isikut saaks rVSV-ZEBOV vaktsiini, 9000 rChAd3-ZEBOV vaktsiini ja 9000 oleks platseeborühm. Uuring peatati pärast 1500 isiku kaasamist, sest uute Ebola-juhtumite esinemine Libeerias lõppes. Seniajani jätkub aga kaasatud patsientidelt vereproovide kogumine, sest see annab väärtuslikku infot immuunvastuse püsimise kohta.

Kõige olulisemaid tulemusi on senini õnnestunud saada Guineas toimuvast uuringust, kus kasutati nn ringvaktsineerimise põhimõtet: vaktsiini anti kõikidele, kes olid võimalikus kokkupuutes haigega (pere liikmed, hooldajad), et tekitada haige ümber immuunsetest inimestest ring. Sarnast strateegiat kasutati rõugeviiruse väljajuurimisel vaktsineerimise abil 1970. aastatel, kuid uuringute käigus pole seda kontseptsiooni varem kasutatud. Uuringute tarbeks on aga vaja ka kontrollrühma, et oleks võimalik otsustada vaktsineerimise efektiivsuse üle. Siinkohal tekkis oluline eetilist laadi probleem uuringu planeerimisel: kas platseeborühma on üldse siinsel juhul õige kasutada? Lähtuti loogikast, et uuritav vaktsiin ei pruugi olla efektiivne ja toime puudumise võimalikult kiire teadasaamine aitab säästa inimesi, kuna siis tuleks edasi töötada mõne järgmise vaktsiinikandidaadiga. Asi lahendati nii, et kontrollrühmaks valitud nakatunud inimese kontaktid vaktsineeriti 3nädalase viivitusega, teised said vaktsiini kohe. Vahetulemuste analüüs juulis 2015 näitas, et kohese vaktsineerimise korral ei täheldatud mitte ühtegi Ebola-juhtumit 48-s kontaktsete klasteris (kokku 4123 inimest). Kontrollrühmaks valitud samasugustes klasterites (42 klasterit, 3528 inimest) esines 16 Ebola-juhtumit (9). Seega on vaktsiin

**Tabel 2.** Käimasolevad Ebola-vaktsiini uuringud Aafrikas (kohandatud viidete nr 10 ja 11 järgi)

Koht (vaktsiin)	Kavandatud uuritavate arv	Algusaeg	Ülesehitus	Staatus
Libeeria (rChAd3, rVSV)	27 000 isikut tavapopulatsioonist	veebruar 2015	Juhuslikustatud, platseeborühmaga	Peatatud pärast 1500. uuritava kaasamist. Jätkub vereproovide kogumine
Sierra Leone (rVSV)	8700 eesliini töötajat	aprill 2015	Kohene vs. viivitusega vaktsineerimine	Käimas
Guinea (rVSV)	190 võimalike kontaktsete klasterit	aprill 2015	Ringvaktsineerimine, kohene vs. 3nädalane viivitus	Uuritavate kaasamine lõpetati 31.12.2015, uuringuraport valmis 29.02.2016
Guinea (rVSV)	1200 eesliini töötajat	märts 2015	Ohutus ja immunogeensus	Käimas
Mali, Senegal, Ghana, Kamerun, Nigeeria (rChAd3)	3000 täiskasvanut	juuni 2015	Ohutus ja immunogeensus	Plaan kaasata lisaks ka lapsi

rChAd3 – recombinant chimpanzee adenovirus serotype 3, rekombinantne šimpansi adenoviiruse 3. serotüüp  
rVSV – recombinant vesicular stomatitis virus, rekombinantne vesikulaarse stomatiidi viirus

formaalselt kuni 100% efektiivne (95% usaldusvahemik 74,7–100%,  $p = 0,0036$ ).

Pärast nende tulemuste selgumist soovitas uuringut jälgiv komisjon uuringut jätkata ilma edasise juhulikustamiseta, et kõik kontaktisikud saaksid vaktsineeritud kohe, ilma viivitusega. Selle kiitsid Guinea ametivõimud ja eetikakomitee heaks ning alates 26. juulist hakati kohe vaktsineerima kõikide uute Ebola-juhtumite kontaktisikuid. Seetõttu vähenes küll uuringu tulemuste statistiline tugevus, kuid sästeti elusid.

Praeguseks on Guinea ringvaktsineerimise uuring peatatud ja uusi uuritavaid alates 2016. a algusest enam ei kaasata. WHO kodulehelt võib lugeda (10), et viimase uuritava visiit uuringukeskusesse toimus 29.01.2016. Praegu võetakse tulemusi kokku ja need avaldatakse teises kvartalis.

## MIKS POLE EBOLA-VAKTSIINID VEEL KASUTAMISEKS AMETLIKULT REGISTREERITUD?

Kuigi formaalselt pole ühtegi Ebola vaktsiini ametivõimud veel kasutamiseks registreerinud, jätkub nende kasutamine uuringute raames ja oma panuse haiguse leviku piiramisel on need kahtlemata ka andnud. Mille taga siis seisab nende registreerimine?

Mõlemad vaktsiinid on läbinud edukalt I faasi ohutusuuringud ja on leitud, et nende ohutusprofiil vastab nõuetele. Lisaks on täidetud ka nn loomareegli (ingl *animal rule*) nõuded: efektiivsus on tõestatud primaatidel tehtud katsetes, kus vaktsineeritud makaake eksperimentaalselt nakatati (4). Praegu aga ei peeta piisavaks kolmanda faasi kliinilistest uuringutest saadud efektiivsuse tulemusi. Samas nägime, et Guinea ringvaktsineerimise uuringus pärast sõltumatu komitee tehtud vahetulemuste analüüsi lõpetati kontrollrühma (viivitusega vaktsineerimine) uuritavate kaasamine ja kõiki kontakteid vaktsineeriti edaspidi kohe. Sellega vähenes edasise uuringu statistiline tugevus ja vähenes võimalus teaduslikult veenvaid tõendeid esitada ametivõimudele.

Teises suuremahulises platseeborühmaga uuringus Libeerias lõpetati uute uuritavate kaasamine, sest uued haigusjuhtumid lõppesid. See näitab, et traditsioonilisi vaktsiini efektiivsuse uuringuid (platseeboga kontrollitud juhulikustatud uuringuid) on puhangu tingimustes väga raske korraldada ja praegu olemasolev reeglistik uute

vaktsiinide (uute all mõistame siin selliste patogeene vastaseid vaktsiine, mida varem pole suudetud luua, nt malaaria, HIV) registreerimiseks siin ei sobi. See teema on teravalt päevakorda tõstatatud juhtivate teadusajakirjade veergudel (11–13). Seal on juhitud tähelepanu sellele, et kui ka teiste ohtlike puhanguid tekitavate patogeene (SARS, MERS) vastu vaktsiinide arendamise riski keegi julgeks võtta, siis tuleb olemasolevaid reegleid muuta ja täpsustada. „Keegi ei soovi järgmise ohtliku puhangu korral näha arste ja meditsiinipersonali tühjade kätega haigusele vastu minemas“ on öelnud ka WHO peadirektor Margaret Chan (12).

Osa patogeene vastaste vaktsiinide suhtes polegi võimalik läbi viia efektiivsuse uuringuid inimestel ning otstarbekas on lähtuda nn loomareeglist. Siinkohal ongi USA FDA (*Food and Drug Administration*) loonud hiljuti pretsedendi: oma 23.11.2015. a pressiteates andis FDA teada, et antraksi-vastane vaktsiin BioThrax sai näidustuse ekspositsioonijärgseks profülaktikaks, tuginedes ainuüksi nn loomareegli põhimõttele (14). Esimeste Ebola-vaktsiinide põhjalik uurimine kiirendab kindlasti ka järgmiste arendamist, sest esimeste toimivate vaktsiinide abil loodetakse välja selgitada immunoloogilised näitajad (protektiooni-korrelaadid), mis tagavad selle patogeeni vastase kaitse. Järgmiste vaktsiinide kasutuselevõtt on seeläbi kiirem, sest kasutusel on praktika, kus täiustatud omadustega vaktsiine (nt uute serotüüpide lisamine vaktsiini koostisse) lubatakse kasutusse ohutus- ja immunogeensusnäitajate alusel.

Kahtlemata lisandub neile kahele praeguseks enim uuritud vaktsiinile uusi, sest ruumi paremuse poole liikumiseks on küll. Mõlemad siin kirjeldatud rekombinantsetele viirusvektoritele ehitatud vaktsiinid vajavad säilitamist väga madalal temperatuuril ( $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), mis võib põhjustada probleeme katkendliku elektrivarustusega vaestes piirkondades.

WHO on kindlaks määranud Ebola-vaktsiinide omaduste profiilid (15). See dokument on mõeldud Ebola-vaktsiine väljatöötavatele teadlastele ja firmadele ning seal on sõnastatud vajadus kahe erineva profiiliga vaktsiinide järele. Üks peab olema kasutatav hädaolukorras (haiguspuhangu korral), et peatada viiruse levik rahvastikus. Sellelt oodatakse kiiret immuunvastuse teket ( $< 2$  nädalat) üheainsa doosi manustami-

sega, et oleks võimalik ekspositsioonijärgne profülaktika nagu ülalkirjeldatud ringvaksineerimise uuringus. Selle vaktsiini toime ei pruugigi olla väga pikaaegne (3 kuud kuni 1 aasta), sest eesmärk on viiruse ülekandeahel peatada. Teist tüüpi vaktsiin peaks olema võimeline andma pikema immuunmälu (soovitavalt 5 aastat või enam), nii et seda saaks kasutada meditsiinitöötajate ja teiste nn eesliinitöötajate (autojuhid, sanitarid jm teenindav personal) eelnevaks vaktsineerimiseks enne puhangupiirkonnas tööle asumist. Selle manustamine võib olla ka mitmedoosiline. Praegu olemasolevate kandidaatide hulgas leidub mõlemale kriteeriumile sobivaid.

Esimeste Ebola-vaktsiinide registreevimiseni loodetakse jõuda 2017. aastal. Kuidas toimitakse aga vahepeal, kui enne seda peaks tulema uus puhang? WHO-l on olemas vastav protseduur, mis võimaldab vaktsiini kasutada hädaolukorras (*Emergency Use Assessment and Listing*) ja tootjafirma on vastava taotluse esitanud. Ka on sõlmitud leping organisatsiooniga GAVI, mille järgi tarnitakse Aafrikasse 300 000 vaktsiinidoosi hädaolukorras kasutamiseks (16). Praeguseks juba ongi seda võimalust reaalset kasutatud: WHO teatel avastati 2016. a märtsi keskel Guineast 5 uut Ebola-juhtumit, tehti kindlaks 1033 otsest või kaudset kontaktisikut ja nende vaktsineerimist alustati 22. märtsil (17).

## VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autor töötab teadusnõunikuna GlaxoSmithKline Eesti OÜs, mis on vaktsiinide väljatöötamise ja turustamisega tegelev ettevõte.

## SUMMARY

### Ebola vaccine made available with record speed

Rein Sikut<sup>1</sup>

A year ago an Ebola outbreak in West-Africa was on the rise, with the number of infected people doubling every four weeks and with no one to predict the final outcome of the epidemic. The outbreak started already in December 2013, but countries with the outbreak delayed reporting to WHO until March 2014. International emergency was

declared in August and only in September 2014 did large-scale international help reach the scene. During that time no vaccine or drug against Ebola virus was available. Now the situation has changed radically and the epidemic is finally on the wane. Sierra Leone, Liberia and Guinea were declared Ebola free by the end of 2015, but single isolated cases were reported in January and March 2016. Yet compared to the situation a year ago, health care workers have one additional tool at hand to fight against Ebola – an effective vaccine. According to an emergency programme, it is now being offered to all contacts of the new Ebola patients, as studies have shown that it will stop transmission of the virus. No vaccine in history has found its way to practice quicker than the one against Ebola. The article presents an overview of two main Ebola vaccine candidates focusing on how they are being studied and what the status of their registration and currently ongoing emergency use in Guinea.

## KIRJANDUS / REFERENCES

1. Kutsar K. Ebola – evolutsiooni hoiatus või epidemioloogiline seaduspärasus. *Horisont* 2015;1:46–55.
2. Lupton HW, Lambert RD, Bumgardner DL, et al. Inactivated vaccine for Ebola virus efficacious in guineapig model. *Lancet* 1980;2:1294–5.
3. Takada A, Feldmann H, Stroehner U, et al. Identification of protective epitopes on Ebola virus glycoprotein at the single amino acid level by using recombinant vesicular stomatitis viruses. *J Virol* 2003;77:1069–74.
4. Stanley DAS, Honko AN, Asiedu C. Chimpanzee adenovirus vaccine generates acute and durable protective immunity against ebolavirus challenge. *Nature Medicine* 2014;20:1126–9.
5. <http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/emp-ebola-vaccines/en/>.
6. Ohimain EI. Recent advances in the development of vaccines for Ebola virus disease. *Virus Research* 2016;211:174–85.
7. Butler D, Morello L. Ebola by the numbers: the size, spread and cost of an outbreak. *Nature* 2014;514:284–5.
8. Barouch DH, Kik SV, Weverling GJ, et al. International sero-epidemiology of adenovirus serotypes 5, 26, 35, and 48 in pediatric and adult populations. *Vaccine*. 2011;29:5203–9.
9. Henao-Restrepo AM, Longini IM, Egger M, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomized trial. *Lancet* 2015;386:857–66.
10. <http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/q-a-ebola-ca-suffit/en/> (vaadatud 02.05.2016).
11. Cohen J, Enserink M. Ebola vaccines face daunting path to approval. *Science* 2015;349:1272–3.
12. Butler D, Callaway E, Check Hayden E. How Ebola-vaccine success could reshape clinical-trial policy. *Nature* 2015;524:13–4.
13. Petherick A. Ebola vaccines line up while industry calls for change. *Lancet* 2015;386:1434–5.
14. FDA Pressiteade 23.nov.2015: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm474027.htm>.
15. <http://www.who.int/immunization/research/target-product-profile/ebolavaccine/en/>.
16. Gulland A. Ebola vaccine will be made available for emergency use. *British Medical Journal* 2016;352:i386.
17. <http://apps.who.int/ebola/current-situation/ebola-situation-report-30-march-2016>.

<sup>1</sup> GlaxoSmithKline Eesti OÜ

Correspondence to:  
Rein Sikut  
[rein.r.sikut@gsk.com](mailto:rein.r.sikut@gsk.com)

Keywords:  
Ebola vaccines, clinical investigations, vector vaccines